

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 667 402**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/4439** (2006.01)

**A61K 9/28** (2006.01)

**A61K 9/50** (2006.01)

**A61P 1/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.10.2012 PCT/EP2012/071553**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.05.2013 WO13064535**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.10.2012 E 12780735 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.02.2018 EP 2773348**

54 Título: **Composición farmacéutica de omeprazol**

30 Prioridad:

**02.11.2011 EP 11382336**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**10.05.2018**

73 Titular/es:

**LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A. (100.0%)  
Avda Mare de Déu de Montserrat 221  
08041 Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**SANGRÀ PEREZ, JAUME y  
ALCOCER ARANZANA, CRISTINA**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 667 402 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica de omeprazol

5

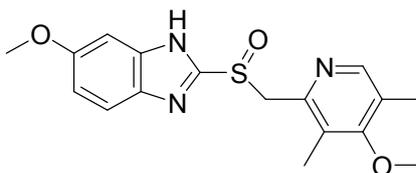
**Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica sólida oral que comprende pellets de omeprazol.

10 **Antecedentes**

El omeprazol o 5-metoxi-2-(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-ilmetilsulfinil)-1H-bencimidazol (comercializado en Europa con la marca comercial LOSEC®) es un bencimidazol sustituido que inhibe la secreción de ácido gástrico. La fórmula empírica del omeprazol es  $C_{17}H_{19}N_3O_3S$  y el compuesto tiene un peso molecular de 345,41. La fórmula estructural del omeprazol es (I):

15



(I)

20

El omeprazol es un polvo cristalino de un color entre blanco y blanquecino que se funde con descomposición a aproximadamente 155 °C. Es una base débil, fácilmente soluble en etanol y metanol, y ligeramente soluble en acetona e isopropanol y muy ligeramente soluble en agua. La estabilidad del omeprazol depende del pH; se degrada rápidamente en medios ácidos, pero tiene una estabilidad aceptable en condiciones alcalinas.

25

El omeprazol pertenece a una clase de compuestos antisecretores denominados inhibidores de la bomba de protones ("IBP") que se prescriben, entre otros, para el tratamiento a corto plazo de úlceras duodenales activas, úlceras gástricas, enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), esofagitis erosiva grave, ERGE sistemática con poca respuesta y estados hipersecretores patológicos tales como el síndrome de Zollinger-Ellison.

30

Sin embargo, los IBP son susceptibles de degradarse/transformarse en medios ácidos y neutros. La degradación está catalizada por compuestos ácidos y se estabiliza en mezclas con compuestos alcalinos. La estabilidad de los principios activos también se ve afectada por la humedad, el calor, los disolventes orgánicos y en cierta medida por la luz.

35

Con respecto a las propiedades de estabilidad de los principios activos, se sabe que una forma de dosificación oral debería estar protegida del contacto con el jugo gástrico ácido o comprender unos componentes adecuados para neutralizar el jugo gástrico ácido, de modo que el principio activo pueda transferirse intacto hacia la parte del tracto gastrointestinal en la que el pH es casi neutro y en la que pueda producirse una absorción rápida.

40

Por consiguiente, en una forma de dosificación oral farmacéutica, el omeprazol se protege mejor del contacto con el jugo gástrico ácido cuando dicha forma de dosificación contiene una capa de recubrimiento entérico. Para la administración oral, las formas de dosificación sólidas comúnmente usadas son cápsulas y comprimidos que comprenden múltiples pellets con recubrimiento entérico del principio activo. Por ejemplo, el documento EP 1 086 694 A2 divulga una formulación farmacéutica sólida de liberación modificada que comprende varios pellets que contienen un compuesto de bencimidazol ácido lábil como principio activo, y una o más capas intermedias que comprenden, al menos, un sistema de liberación sostenida y un recubrimiento entérico externo. El porcentaje en peso del compuesto de bencimidazol (o específicamente, de omeprazol) empleado en las composiciones farmacéuticas sólidas orales del documento EP 1 086 694 A2 es como mucho igual a entre aproximadamente el 6 y el 9% en peso del pellet.

50

El documento WO 2011/054930 desvela formas de dosificación sólidas orales farmacéuticas que comprenden: (i) un núcleo que comprende un bencimidazol; (ii) una capa de separación que comprende un polímero soluble en agua y monoestearato de glicerilo; y (iii) un recubrimiento entérico.

55

El documento WO 96/01623 desvela una forma de dosificación farmacéutica oral de múltiples unidades comprimidas que comprende excipientes para comprimidos y unidades estratificadas de recubrimiento entérico individual de un material del núcleo que contiene omeprazol o una sal del mismo, cubierto con una o más capas).

60

El documento EP 1552833 desvela formas de dosificación sólidas para uso medicinal que contienen un compuesto de bencimidazol amorfo, tal como omeprazol, en el que dichas formas de dosificación sólidas pueden ser gránulos, cápsulas, comprimidos y formas de dosificación efervescentes. Las formas de dosificación divulgadas tienen un

recubrimiento intermedio formado en una capa que contiene el compuesto de bencimidazol amorfo, y una capa de recubrimiento de liberación controlada y/o de recubrimiento entérico formada en dicho recubrimiento intermedio.

5 El documento WO 2012/092486 se refiere a formulaciones de liberación modificada de un bencimidazol que comprenden una o más partículas que contienen omeprazol o una sal del mismo, y que contienen un recubrimiento modificador de la liberación del fármaco que es soluble a unos valores de pH de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 7,5; y una o más partículas que contienen omeprazol o una sal del mismo que tiene un recubrimiento polimérico soluble a unos valores de pH de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 6.

10 El documento EP 1 108 425 se refiere a preparaciones farmacéuticas orales multiunitarias que contienen bencimidazoles sustituidos o sus sales farmacéuticamente aceptables. Dichas preparaciones farmacéuticas son preparaciones estables de pellets que comprenden una cantidad del de entre 1 y 50 mg, un núcleo inerte con una simetría esférica con un diámetro de 600 - 1000  $\mu\text{m}$ , constituido por excipientes inertes, recubierto con una capa activa que contiene al menos un bencimidazol sustituido en forma micronizada y varios excipientes inertes farmacéuticamente aceptables, mezclados en las proporciones adecuadas con objeto de permitir la disgregación de la formulación y la disolución del (los) principio(s) activo(s) de una forma apropiada, recubiertos a su vez con una capa aislante de una naturaleza estrictamente polimérica, soluble en agua, exenta de sales de metales alcalinos y/o alcalinotérreos, con un espesor mínimo de 15  $\mu\text{m}$ , estando esta capa recubierta finalmente con una capa gastrorresistente o entérica con un espesor mínimo de 30  $\mu\text{m}$ .

20 El documento US 5 385 739 se refiere a una formulación estable de microgránulos de omeprazol que contienen un núcleo neutro que consiste en azúcar y almidón, caracterizado por que contiene una capa activa que consiste en una dilución del omeprazol en manitol en unas cantidades sustancialmente iguales.

25 El documento WO 2004/016242 se refiere a un proceso para la elaboración de una composición farmacéutica estable, oral, de múltiples unidades que contiene hasta aproximadamente un 40 % p/p de bencimidazol, en el que el proceso implica la deposición secuencial de a) una capa de un material alcalino sobre semillas no pariel para obtener semillas no pariel tratadas, a) una capa de fármaco para obtener pellets de fármaco, c) una capa de polímero sellante para obtener pellets sellados, y d) una capa de un polímero entérico para obtener pellets con recubrimiento entérico, y en el que los pellets con recubrimiento entérico tienen una degradación ácida mínima y una liberación en tampón de no menos del 85 % después de 45 minutos y son susceptibles de ser introducidas en una cápsula con un tamaño de entre 5 y 0, estando la composición farmacéutica exenta de tensioactivos en contacto con el bencimidazol, agentes disgregantes y agentes de relleno.

35 El documento WO 2004/096218 desvela formulaciones de pellets de compuestos de bencimidazol antiulcerosos ácido lábiles que comprenden gránulos inertes de azúcar/almidón que: inicialmente son recubiertos con una capa activa no alcalina que tiene el compuesto de bencimidazol (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, etc.), sales de sodio y/ de potasio de los ácidos de fórmula  $\text{R-O-SO}_3\text{H}$  en la que R es un radical alquilo de un ácido graso ( $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ ), disgregantes no alcalinos farmacéuticamente aceptables y aglutinantes no alcalinos farmacéuticamente aceptables; en segundo lugar son recubiertos con una capa de barrera no alcalina que comprende uno o más excipientes de recubrimiento farmacéuticamente aceptables; y finalmente son recubiertos con una capa entérica. La capa activa se caracteriza por tener una cantidad sustancial de ácidos grasos ( $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ ) y una cantidad sustancial de sales de sodio y/o de potasio de ácidos grasos ( $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ ), estando estas dos cantidades en una proporción molar [ácidos]:[sales] de entre 1:4 y 4:1.

45 A pesar de estos antecedentes, sería altamente deseable proporcionar nuevas formas de dosificación que contengan omeprazol en las que el omeprazol esté presente en una alta concentración, en particular, composiciones farmacéuticas sólidas orales que comprendan pellets de omeprazol concentrado. Una composición farmacéutica de este tipo es ventajosa dado que requeriría un menor número de pellets y/o unos pellets más pequeños, permitiendo así una disminución en la cantidad de excipientes, así como la formulación en formas de dosificación más pequeñas (tales como cápsulas de tamaño limitado). Preferentemente todo esto daría como resultado tanto ventajas económicas (coste más económico de formulación, envasado, almacenamiento, transporte, etc.) como operativas (más flexibilidad en la formulación o facilidad en su formulación, mejora de la capacidad de producción). También, dicha composición farmacéutica será ventajosa con los pacientes con dificultades para tragar, tales como ancianos y niños, mejorando la adherencia al tratamiento o el cumplimiento para estos pacientes. De hecho, dichas nuevas formas también deben ofrecer una gastrorresistencia adecuada.

60 Por tanto, aún existe una necesidad de formas de dosificación de omeprazol adicionales que presenten una alta concentración de este principio activo mostrando al mismo tiempo una buena estabilidad fisicoquímica.

### Breve descripción de la invención

65 Los inventores de la presente invención han desarrollado de manera sorprendente pellets de omeprazol concentrado que pueden proporcionar una composición farmacéutica sólida oral que es química y físicamente estable, tiene una buena velocidad de disolución *in vitro* y necesita un tamaño de cápsula menor que el producto de referencia (LOSEC®).

En particular, un aspecto de la presente invención se refiere a un pellet (también denominada en el presente documento simplemente pellet de la invención) que comprende:

- 5
- a) un núcleo que comprende omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
  - b) al menos una capa intermedia; y
  - c) una capa de recubrimiento entérico que comprende un polímero entérico;

10 y caracterizada por que el porcentaje en peso de la capa de recubrimiento entérico es de entre el 5% (p/p) y el 40% (p/p) con respecto al peso total del pellet, y en la que el núcleo (a) comprende un núcleo inerte que tiene un tamaño medio de diámetro que se encuentra entre aproximadamente 0,3 mm y 0,9 mm.

En una realización más particular, la presente invención se refiere a un pellet que comprende:

- 15
- a) un núcleo que comprende omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
  - b) al menos una capa intermedia; y
  - c) una capa de recubrimiento entérico que comprende un polímero entérico;
- 20

y caracterizada por que el porcentaje en peso de la capa de recubrimiento entérico es de entre el 20 % (p/p) y el 40 % (p/p) con respecto al peso total del pellet y en la que el núcleo (a) comprende un núcleo inerte que tiene un tamaño medio de diámetro que se encuentra entre aproximadamente 0,3 mm y 0,9 mm.

25 De manera ventajosa, el pellet de la invención permite preparar composiciones farmacéuticas en las que el porcentaje en peso de omeprazol es de entre el 10% (p/p) y el 25% (p/p) con respecto al peso total de los pellets comprendidos en la composición farmacéutica.

30 En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un procedimiento para fabricar un pellet que comprende:

- a) preparar un núcleo que comprende omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
  - b) recubrir dicho núcleo con al menos una capa intermedia; y
  - c) recubrir dicha(s) capa(s) intermedia(s) con una capa de recubrimiento entérico que comprende un polímero entérico, en el que el porcentaje en peso de la capa de recubrimiento entérico es de entre el 5% (p/p) y el 40% (p/p) con respecto al peso total del pellet, y en la que el núcleo comprende un núcleo inerte que tiene un tamaño medio de diámetro que se encuentra entre aproximadamente 0,3 mm y 0,9 mm
- 35
- 40

Según otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica sólida oral (también denominada en el presente documento simplemente composición de la invención) que comprende los pellets de omeprazol tal como se definen en el presente documento. Preferentemente, los pellets se introducen en una cápsula, en particular en una cápsula de gelatina.

45

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a la composición farmacéutica tal como se define en el presente documento para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno gastrointestinal.

50 En un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso de la composición farmacéutica tal como se define en el presente documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno gastrointestinal.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno gastrointestinal, comprendiendo el método administrar al sujeto que necesita dicho tratamiento o profilaxis una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica descrita en el presente documento.

55

En una realización, la composición farmacéutica de la invención está indicada en el tratamiento y/o la profilaxis de úlceras del estómago y el duodeno, y de úlceras inducidas por AINE; enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) (también conocida como enfermedad por reflujo ácido); de la esofagitis erosiva grave; de la ERGE sistemática con poca respuesta; de estados hipersecretorios patológicos tales como el síndrome de Zollinger-Ellison; y como tratamiento complementario de una infección por *Helicobacter pylori*, junto con antibióticos; o combinaciones de cualquiera de los trastornos anteriores.

60

Estos aspectos y las realizaciones preferidas de los mismos también se definen adicionalmente más adelante en el presente documento en la descripción detallada, así como en las reivindicaciones.

65

### Descripción detallada de la invención

5 El problema técnico de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica sólida oral alternativa que comprende pellets de omeprazol concentrado que es química y físicamente estable, tiene una buena velocidad de disolución *in vitro* que muestra una buena biodisponibilidad y da como resultado una bioequivalencia entre los productos del ensayo y de referencia.

10 Los inventores han averiguado sorprendentemente que una composición farmacéutica sólida oral que comprende pellets de omeprazol concentrado y un núcleo inerte que tiene un tamaño medio de diámetro de entre aproximadamente 0,3 mm y 0,9 mm proporciona una composición farmacéutica sólida oral concentrada de pellets de omeprazol de forma que se necesite un menor número de pellets y/o unos pellets más pequeños, permitiendo así la formulación en unas formas de dosificación más pequeñas. Además de un perfil de disolución óptimo, la formulación de la invención presenta la ventaja de mostrar una excelente estabilidad durante el almacenamiento.

15 Los inventores han averiguado que cuando se disminuye el tamaño y la cantidad de los pellets que se van a usar y se aumenta la cantidad de omeprazol, el recubrimiento entérico debe ser modulado para conservar las propiedades protectoras y el perfil de disolución. Según la presente invención, la cantidad de recubrimiento entérico es modificada y está presente en el pellet de la invención en una cantidad que varía entre aproximadamente el 5 % y el 40 %, preferentemente entre aproximadamente el 20 % y el 40 % en peso del pellet.

20 Además, la composición farmacéutica oral de la presente invención presenta la ventaja de que es rentable dado que requiere un menor número de pellets y/o unos pellets más pequeños, permitiendo así una disminución en la cantidad de excipientes, así, la formulación en unas formas de dosificación más pequeñas (tales como cápsulas de un tamaño limitado) y también un coste de envasado más barato.

25 En el contexto de la presente invención, los siguientes términos tienen el significado detallado a continuación.

30 Por "farmacéuticamente aceptable" tal como en la mención de una "sal farmacéuticamente aceptable" o un "excipiente farmacéuticamente aceptable" se entiende en el presente documento un material que no es biológicamente o de otro modo indeseable, es decir, el material puede ser incorporado en una composición farmacéutica administrada a un paciente sin provocar ningún efecto biológico indeseable ni interactuar de una manera perjudicial con cualquiera de los otros componentes de la composición en la que está contenido.

35 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" en el contexto de esta invención significa cualquier sal que es tolerada fisiológicamente (lo que normalmente significa que no es tóxica, particularmente, como consecuencia del contraíón) cuando se usa de una manera apropiada para un tratamiento, se aplica o se usa, particularmente, en seres humanos y/o en mamíferos. Algunos ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de omeprazol incluyen una sal con una base inorgánica, una sal con una base orgánica, una sal con un aminoácido básico y similares. Algunos ejemplos preferidos de la sal con una base inorgánica incluyen sales de metales alcalinos tales como una sal de sodio y una sal de potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como una sal de calcio y una sal de magnesio; una sal de amonio y similares. Un ejemplo más preferido es en particular la sal de magnesio.

45 Por el término "equivalencia" o "bioequivalencia" se entiende lo siguiente: dos productos medicinales que contienen el mismo principio activo se consideran bioequivalentes si son farmacéuticamente equivalentes o farmacéuticamente alternativos y sus biodisponibilidades (velocidad y grado) después de la administración están en la misma dosis molar en unos límites predefinidos aceptables (con un intervalo de confianza del 90 por ciento de la proporción de la media geométrica entre el ensayo y la referencia entre un 80,00 y un 125,00 por ciento). Estos límites se establecen para asegurar un comportamiento *in vivo* comparable, es decir, una similitud en términos de seguridad y eficacia. Véase Guideline on the Investigation of Bioequivalence. European Medicines Agency. Doc. Ref.: CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1.

55 El término "forma de dosificación más pequeña" en el contexto de la invención significa un tamaño de cápsula menor que el que habría obtenido la persona experta en la materia aplicando las enseñanzas del estado de la técnica con objeto de obtener una composición farmacéutica sólida oral que tiene una mayor concentración de omeprazol. La presente invención permite una formulación en un tamaño de cápsula más pequeño; en particular, la presente invención permite un tamaño de cápsula menor que el producto de referencia comercializado (Losec®).

60 Tal como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" significa una ligera variación del valor especificado, preferentemente dentro del 10 por ciento del valor especificado. Sin embargo, el término "aproximadamente" puede significar una mayor tolerancia de variación que depende, por ejemplo, de la técnica experimental usada. El experto entiende dichas variaciones de un valor especificado y están dentro del contexto de la presente invención. Además, para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas proporcionadas en el presente documento no se califican con el término "aproximadamente". Se entiende que, tanto si se usa el término "aproximadamente" de manera explícita como si no, se entiende que cada cantidad proporcionada en el presente documento hace referencia al valor real proporcionado, y también se entiende que hace referencia a la aproximación a dicho valor proporcionado que se deduciría razonablemente basándose en la experiencia habitual en la técnica, incluyendo los equivalentes y las aproximaciones debidos a las condiciones

experimentales y/o de medición para dicho valor proporcionado.

A menos que se mencione de otro modo, todas las cantidades se expresan en el presente documento como porcentaje en peso. El peso de los pellets debe entenderse como peso seco.

5

#### Pellet – Composición farmacéutica

Los pellets de la invención contienen omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo, y de manera ventajosa se fabrican en forma de múltiples capas que tienen una estructura de núcleo-envoltura, tal como se conoce a partir del estado de la técnica. Por tanto, los pellets propuestas en el presente documento, en esencia, comprenden: a) un núcleo, b) una o más capas intermedias dispuestas sobre dicho núcleo, y c) una capa de recubrimiento entérico dispuesta sobre dichas capas intermedias.

10

15

20

25

30

Preferentemente, el núcleo de los pellets puede prepararse mediante una perla inerte que se recubre con una capa que comprende el principio activo y opcionalmente excipientes farmacéuticamente aceptables. El núcleo es inerte con respecto tanto al omeprazol como a los otros excipientes del pellet, y con respecto al paciente que ingerirá el pellet. Dicha perla inerte se usa de manera convencional en las técnicas farmacéuticas. La perla puede prepararse a partir de materiales tales como, por ejemplo, almidón, sacarosa, celulosa microcristalina y similares. Tal como se indicó anteriormente, la presente invención tiene como objetivo obtener formas farmacéuticas pequeñas de omeprazol tales como cápsulas. En este contexto, con el objetivo de reducir el tamaño de la cápsula, se ha de determinar la cantidad y el tamaño de las perlas inertes con el fin de estimar la superficie total sobre la que se incorpora la capa de omeprazol, de modo que, tras añadir la capa de sellado y la capa entérica, los pellets obtenidos tengan el tamaño óptimo para una dosificación conveniente de la cápsula. Se ha encontrado que es adecuado para las perlas inertes según la presente invención un tamaño medio de diámetro que se encuentra entre aproximadamente 0,3 mm y 0,9 mm, preferentemente entre aproximadamente 0,5 mm y 0,9 mm, más preferentemente entre aproximadamente 0,7 mm y 0,9 mm, incluso más preferentemente de aproximadamente 0,8 mm. En una realización particular, la perla (o núcleo) inerte está presente en el pellet de la invención en una cantidad que se encuentra entre aproximadamente el 20% y el 50 %, preferentemente entre el 20 % y el 45 %, en peso del pellet. En algunas realizaciones preferidas, la perla inerte está presente en una cantidad que se encuentra entre aproximadamente el 20 % y el 35 %, preferentemente aproximadamente el 31 %, en peso del pellet. En otras realizaciones preferidas, la perla inerte está presente en una cantidad que se encuentra entre aproximadamente el 35 % y el 45 %, preferentemente aproximadamente el 40 %, en peso del pellet.

35

40

45

50

La cantidad de principio activo (es decir, de omeprazol o de una sal del mismo) puede variar, por ejemplo, desde el 10% hasta el 25% con respecto al peso del pellet. En particular, se ha encontrado que se prefieren unas cantidades de entre aproximadamente el 12% y el 17% (p/p). La capa que contiene el principio activo (denominada en el presente documento capa activa; recubrimiento en película 1 en los ejemplos) puede incluir los excipientes usados comúnmente en las formulaciones farmacéuticas que no interaccionan de manera adversa con el omeprazol y sus sales. En una realización preferida, el núcleo de los pellets comprende una perla inerte y se recubre dicha perla inerte con una capa activa que comprende omeprazol, o una sal farmacéuticamente aceptable, y excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como al menos un aglutinante. Algunos ejemplos de aglutinantes incluyen, pero no se limitan a, hidroxipropil celulosa (o HPC), hidroxipropilmetil celulosa (o HPMC o hipromelosa), hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, azúcares (tales como sacarosa, glucosa y dextrosa), o una combinación de los mismos. Además de lo anterior, la capa activa puede contener además otros excipientes tales como disgregantes, agentes antiadherentes, agentes estabilizantes y similares. Los siguientes son ejemplos de disgregantes útiles: almidones tales como almidón de maíz o de patata, almidones modificados (tales como glicolato sódico de almidón) y almidones parcialmente pregelatinizados (tales como Starch 1500); polivinilpirrolidonas, incluyendo polivinilpirrolidonas modificadas (tales como crosopovidona, polimerizada en unas condiciones que promueven su reticulación); celulosas tales como celulosa microcristalina, celulosas modificadas (tales como hidroxipropil celulosa de baja sustitución, croscarmelosa de sodio y carboximetil celulosa de calcio). Como agentes estabilizantes, pueden usarse compuestos alcalinos tales como fosfato de disodio dihidratado, carbonato de magnesio o carbonato de sodio. Un ejemplo de un agente antiadherente es el talco.

55

En una realización más preferida, el pellet de la invención comprende un núcleo que comprende omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un aglutinante, un agente estabilizante y un agente antiadherente.

En una realización todavía más preferida, el pellet de la invención comprende un núcleo que comprende omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, hidroxipropilmetil celulosa, fosfato de disodio dihidratado y talco.

60

Los pellets se recubren de forma entérica individualmente con una o más capas. Antes de aplicar la(s) capa(s) de recubrimiento entérico, se recubren dichos pellets con una, u opcionalmente, más capas intermedias que comprenden excipientes farmacéuticos. Esta(s) capa(s) intermedia(s) separa(n) el núcleo que comprende la capa activa de omeprazol de la(s) capa(s) externa(s) que es/son capa(s) de recubrimiento entérico.

65

La(s) capa(s) intermedia(s) puede(n) aplicarse a la capa activa mediante procedimientos de recubrimiento o de deposición de capas en equipos adecuados tales como una bandeja de recubrimiento, una granuladora de recubrimiento o un aparato de lecho fluido que usa agua y/o disolventes orgánicos para el proceso de recubrimiento.

Como alternativa, la(s) capa(s) de separación puede(n) aplicarse a la capa activa usando la técnica de recubrimiento en polvo. Los materiales para las capas de separación son excipientes farmacéuticamente aceptables tales como, por ejemplo, aglutinantes (por ejemplo hidroxipropil celulosa o HPC, hidroxipropilmetil celulosa o HPMC o hipromelosa, hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa), azúcares (tales como sacarosa, glucosa y dextrosa),  
 5 disgregantes (por ejemplo almidón de maíz o de patata, glicolato sódico de almidón, polivinilpirrolidonas, incluyendo polivinilpirrolidonas modificadas tales como crospovidona, polimerizadas en unas condiciones que promueven su reticulación; celulosas tales como celulosa microcristalina, celulosas modificadas tales como hidroxipropil celulosa de baja sustitución, croscarmelosa de sodio y carboximetil celulosa de calcio), tensioactivos (por ejemplo polisorbatos, laurilsulfato de sodio), plastificantes (polietilenglicol, monoglicérido acetilado, triacetina, aceite de ricino  
 10 y similares), lubricantes (por ejemplo estearilfumarato de sodio, estearato de magnesio, aceite vegetal hidrogenado, ácido esteárico, estearato de calcio, behenato de glicerilo, laurilsulfato de sodio), agentes antiadherentes (por ejemplo, talco), colorantes (por ejemplo, dióxido de titanio), usados solos o en mezclas.

La(s) capa(s) intermedia(s) puede(n) mejorar la estabilidad química del principio activo y/o las propiedades físicas de la composición farmacéutica. Según algunas realizaciones particulares, los pellets de la invención comprenden una de las siguientes capas intermedias o ambas:

- una capa intermedia que comprende al menos un aglutinante. Preferentemente, esta clase de capa intermedia comprende hidroxipropilmetil celulosa, talco y dióxido de titanio; y/o
- una capa intermedia que comprende un polímero no alcalino insoluble en agua tal como etil celulosa (por ejemplo, Surelease E-7-7050). Esta capa intermedia preferentemente comprende además un polímero inerte, no alcalino, soluble en agua tal como hidroxipropilmetil celulosa (también denominada HPMC o hipromelosa) con el fin de formar un sistema de liberación modificada.

Si ambas capas intermedias mencionadas anteriormente están presentes, se prefiere que la capa intermedia que comprende un polímero no alcalino insoluble en agua se disponga sobre (exterior a) la otra capa intermedia. Sin embargo, la disposición de estas capas intermedias no está restringida a dicha disposición y por consiguiente, la presente invención también engloba los pellets que tienen la capa intermedia que comprende al menos un aglutinante dispuesta sobre la capa intermedia que comprende un polímero no alcalino insoluble en agua.

Se aplican una o más capas de recubrimiento entérico sobre la capa activa cubierta con la(s) capa(s) intermedia(s) usando una técnica de recubrimiento adecuada. El material de la capa de recubrimiento entérico puede dispersarse o disolverse bien en agua o bien en disolventes orgánicos adecuados. Como polímeros de la capa de recubrimiento entérico pueden usarse, por separado o en combinación, uno o más de los siguientes; por ejemplo, soluciones o dispersiones de copolímeros del ácido metacrílico, polisorbatos, acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetil celulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetil celulosa, acetato ftalato de polivinilo, acetato trimelitato de celulosa, carboximetiletil celulosa, goma laca, u otro(s) polímero(s) de la capa de recubrimiento entérico adecuado(s). Se prefieren unos recubrimientos a base de metacrilato, y varios productos útiles están comercialmente disponibles de Röhm GmbH & Co., Darmstadt, Alemania con la marca comercial EUDRAGIT. Se prefiere especialmente el EUDRAGIT L30D-55. El EUDRAGIT L30D-55 es una dispersión acuosa de un polímero dependiente del pH soluble a o por encima de un pH de 5,5, para una administración dirigida en el duodeno. El copolímero de ácido metacrílico EUDRAGIT L30D-55 es un copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo en una proporción de 1:1 y tiene la fórmula  $(C_5H_2O_2 \cdot C_4H_6O_2)_x$ .

Las capas de recubrimiento entérico pueden contener además plastificantes farmacéuticamente aceptables para obtener las propiedades mecánicas deseadas, tales como flexibilidad y dureza de las capas de recubrimiento entérico. Dichos plastificantes son, por ejemplo, pero no se restringen a, triacetina, ésteres del ácido cítrico, ésteres del ácido ftálico, sebacato de dibutilo, alcohol cetílico, polietilenglicoles, polisorbatos u otros plastificantes. También pueden incluirse agentes antiadherentes, tales como, por ejemplo, estearato de magnesio, dióxido de titanio, talco y otros aditivos, en la(s) capa(s) de recubrimiento entérico, prefiriéndose el dióxido de titanio y/o el talco.

Tal como se indicó anteriormente, un problema destacado de los IBP es evitar la transferencia de protones desde el medio externo, a un pH ácido, hasta el núcleo que contiene el compuesto ácido lábil. Por lo tanto, con el fin de proporcionar una formulación adecuada de compuestos ácidos lábiles, existe una necesidad de evitar la transferencia de protones desde el medio externo hasta el núcleo, dado que esta migración afectaría negativamente a la estabilidad del API. En este sentido, el documento EP 1086694 A2 divulga pellets de bencimidazol que tienen un recubrimiento entérico en una cantidad que varía desde el 10-15%. Sin embargo, los inventores han averiguado que cuando se disminuye el tamaño y la cantidad de los pellets que van a usarse y se aumenta la cantidad de omeprazol, tiene que modularse el recubrimiento entérico para mantener las propiedades protectoras y el perfil de disolución. Según la presente invención, la cantidad de recubrimiento entérico se ha modificado y está presente en el pellet de la invención en una cantidad que se encuentra entre aproximadamente el 5 % y el 40 % en peso del pellet. En una realización en particular, la menor cantidad del recubrimiento entérico en el intervalo anterior puede elegirse ventajosamente entre el 6 %, el 7 %, el 8 %, el 9 % o el 10 %, por lo tanto, los intervalos más preferidos se seleccionan entre aproximadamente el 6 % y el 40 %, el 7 % y el 40 %, el 8 % y el 40 %, el 9 % y el 40 % o el 10 % y el 40 % en peso del pellet. En particular, se ha averiguado que unas cantidades de entre aproximadamente el 20 % y el 40 % (p/p) son preferidas en algunas realizaciones, y más preferentemente la cantidad de recubrimiento

entérico es de entre aproximadamente el 25 % y el 35 % en peso del pellet, tal como de aproximadamente el 31 %. En otras realizaciones preferidas, la cantidad del recubrimiento entérico es de entre aproximadamente el 5 % y el 20 % en peso del pellet, y más preferentemente la cantidad de recubrimiento entérico es de entre aproximadamente el 7 % y el 17 % en peso del pellet, tal como de aproximadamente el 10 %, de aproximadamente el 13 % o de aproximadamente el 16 %.

En una realización particular, el recubrimiento entérico comprende (i) un polímero entérico tal como un copolímero de metacrilato, (ii) un plastificante tal como citrato de trietilo y (iii) un agente antiadherente tal como talco. En una realización más preferida, el pellet de la invención comprende un recubrimiento entérico que comprende un copolímero del ácido metacrílico (Eudragit L30D-55), citrato de trietilo y talco.

En una realización más preferida, el pellet de la invención comprende:

a) un núcleo que comprende omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, hidroxipropilmetil celulosa, fosfato de sodio dihidratado y talco;

b) una capa intermedia que comprende hidroxipropilmetil celulosa, talco y dióxido de titanio;

c) opcionalmente, otra capa intermedia que comprende etil celulosa e hidroxipropilmetil celulosa; y

d) una capa de recubrimiento entérico que comprende un copolímero del ácido metacrílico (por ejemplo, Eudragit L30D-55), citrato de trietilo y talco.

Además, la composición farmacéutica de la invención puede estar en forma de una forma farmacéutica de dosificación tal como un comprimido, o alternativamente, los pellets pueden introducirse en cápsulas o en sobrecillos. Preferentemente, la composición farmacéutica de la invención se proporciona en forma de cápsulas, por ejemplo, cápsulas de gelatina blandas o dura, y que no son de gelatina. Las cápsulas que no son de gelatina son, por ejemplo, las constituidas por polisacáridos vegetales o sus derivados (como carragenanos y formas modificadas de almidón y de celulosa).

En una realización preferida, la cápsula comprende además un lubricante, que se selecciona preferentemente entre estearilfumarato de sodio, estearato de magnesio, aceite vegetal hidrogenado, ácido esteárico, estearato de calcio, behenato de glicerilo, laurilsulfato de sodio y talco, prefiriéndose el último. También puede usarse la combinación de lubricantes mencionados anteriormente. Normalmente, el/los lubricante(s) está(n) presente(s) en menos del 1% en peso con respecto a la suma de los pesos de los pellets y el (los) lubricante(s).

En algunas realizaciones preferidas adicionales, se combinan las preferencias descritas anteriormente para los componentes de los pellets. La presente invención también está dirigida a dichas combinaciones de componentes preferidos dentro del pellet.

#### Proceso

El proceso para la fabricación del pellet representa un aspecto adicional de la invención. Se prepararán las formulaciones mencionadas usando métodos convencionales tales como los descritos o referidos en las farmacopeas europea y de Estados Unidos y en textos de referencia similares. Los procesos farmacéuticos preferentemente pueden estar completamente basados en agua, y se facilitan diferentes descripciones en los ejemplos adjuntos a continuación.

En una realización particular, el proceso para fabricar el pellet de la invención comprende las etapas de:

a) preparar un núcleo que comprende omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) recubrir dicho núcleo con al menos una capa intermedia; y

c) recubrir dicha capa intermedia con una capa de recubrimiento entérico que comprende un polímero entérico.

Tal como se describió anteriormente, la al menos una capa intermedia puede seleccionarse según una realización particular a partir de una capa intermedia que comprende al menos un aglutinante, una capa intermedia que comprende un polímero no alcalino insoluble en agua y estas dos capas, en cualquier disposición.

#### Uso de la composición farmacéutica

La composición farmacéutica según la invención es especialmente ventajosa en la reducción de la secreción de ácido gástrico.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un método de tratamiento de un trastorno gastrointestinal. El método implica la etapa de administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento (particularmente un ser

humano) una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica descrita en el presente documento. Los trastornos gastrointestinales que pueden tratarse usando el método descrito anteriormente en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, úlceras del estómago y el duodeno, y úlceras inducidas por AINE; enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) (también conocida como enfermedad de reflujo ácido); esofagitis erosiva grave; ERGE sistemática con poca respuesta; estados hipersecretorios patológicos tales como síndrome de Zollinger-Ellison; y tratamiento complementario de infección por *Helicobacter pylori*, junto con antibióticos; o combinaciones de cualquiera de los trastornos anteriores.

En una realización, la composición farmacéutica de la invención está específicamente indicada para el tratamiento a corto plazo de la úlcera duodenal activa, la erradicación de *H. pylori* para reducir el riesgo de recidiva de la úlcera duodenal, el mantenimiento de úlceras duodenales curadas, el tratamiento a corto plazo de úlcera gástrica benigna activa, la curación de úlcera gástrica asociada a AINE, la reducción del riesgo de úlcera gástrica asociada a AINE, el tratamiento a corto plazo de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), el mantenimiento de la curación de la esofagitis erosiva (EE), el tratamiento a largo plazo de estados hipersecretorios patológicos incluyendo el síndrome de Zollinger-Ellison (SZE).

Generalmente una cantidad eficaz administrada de omeprazol dependerá de la gravedad del trastorno que está tratándose y del peso del paciente que lo padece. Sin embargo, la composición farmacéutica de la invención se administrará normalmente una o más veces al día, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 veces al día, con unas dosis diarias totales típicas de omeprazol en el intervalo de desde 10 hasta 200 mg, tal como de 10, 20 o 40 mg.

Los siguientes ejemplos son meramente ilustrativos de determinadas realizaciones de la invención y no pueden ser considerados como restrictivos de ninguna manera.

### **Ejemplos**

Los pellets de los ejemplos 1-8 se prepararon siguiendo el procedimiento descrito a continuación.

1. Se preparó el RP 1 (recubrimiento en película nº 1) tal como sigue: se dispersó la cantidad requerida de omeprazol, hipromelosa, fosfato de sodio deshidratado y talco en agua purificada con agitación constante. Se homogeneizó la suspensión y se mantuvo en agitación constante hasta que se requirió.

2. Se recubrieron perlas inertes pulverizando la suspensión RP 1 usando un granulador de secado en lecho fluido. Tras pulverizar y antes de aplicar la segunda capa, se secaron las esferas obtenidas.

3. Se preparó el RP 2 (recubrimiento en película nº 2) dispersando hipromelosa, talco y dióxido de titanio en agua purificada con agitación constante.

4. Se recubrieron adicionalmente las perlas recubiertas con RP 1 pulverizando la suspensión RP 2. Tras pulverizar y antes de aplicar la siguiente capa, se secaron las esferas obtenidas.

5. Opcionalmente, se preparó otra capa de recubrimiento (el RP 3 o recubrimiento en película nº 3) tras el RP 2 usando Surelease E-7-7050 (etil celulosa), hipromelosa y agua, pulverizándose dicho RP 3 sobre las esferas antes de aplicar el recubrimiento en película entérico.

6. Se preparó el recubrimiento en película entérico dispersando un copolímero del ácido metacrílico (Eudragit L30D-55), citrato de trietilo (E-1505) y talco en agua purificada con agitación constante. Se homogeneizó la suspensión y se mantuvo en agitación constante hasta que se requirió.

7. Se recubrieron los pellets de la etapa 4 o 5 pulverizando la suspensión del recubrimiento en película entérico usando un granulador de secado en lecho fluido.

8. Finalmente, se secaron y tamizaron los pellets.

### **Ejemplo 1:**

Pellets de liberación retardada de omeprazol que contienen una capa entérica de un copolímero del ácido metacrílico y una capa intermedia. Se preparó cada suspensión de recubrimiento en película (RP) y se pulverizó sobre la capa anterior en un aparato de lecho fluido según los siguientes componentes:

Recubrimiento	Componente	mg por dosis de 40 mg
Núcleo	Perlas inertes	80,00
	Omeprazol	40,00
	Hipromelosa	30,57
	Fosfato de sodio dihidratado	10,00
RP 1	Talco	9,57

ES 2 667 402 T3

Recubrimiento	Componente	mg por dosis de 40 mg
	Agua purificada	309,51
RP 2	Hipromelosa	16,58
	Talco	2,21
	Dióxido de titanio	2,21
	Agua purificada	110,61
Recubrimiento entérico	Eudragit L30D-55, contenido seco del 30 %	153,71
	Citrato de trietilo	6,94
	Talco	6,94
	Agua purificada	148,18
<b>Total</b>		<b>251,13</b>

**Ejemplo 2:**

- 5 Pellets de liberación retardada de omeprazol que contienen una capa entérica de un copolímero del ácido metacrílico y una capa intermedia. Se preparó cada suspensión de recubrimiento en película (RP) y se pulverizó sobre la capa anterior en un aparato de lecho fluido según los siguientes componentes:

Recubrimiento	Componente	mg por dosis de 40 mg
<b>Núcleo</b>	Perlas inertes	94,00
RP 1	Omeprazol	40,00
	Hipromelosa	30,56
	Fosfato de sodio dihidratado	10,00
	Talco	9,57
	Agua purificada	154,75
RP 2	Hipromelosa	17,69
	Talco	2,36
	Dióxido de titanio	2,36
	Agua purificada	117,99
Recubrimiento entérico	Eudragit L30D-55, contenido seco del 30 %	247,98
	Citrato de trietilo	11,20
	Talco	11,20
	Agua purificada	239,07
<b>Total</b>		<b>303,33</b>

**Ejemplo 3:**

- 10 Pellets de liberación retardada de omeprazol que contienen una capa entérica de un copolímero del ácido metacrílico, una capa intermedia y otro recubrimiento que contienen Surelease. Se preparó cada suspensión de recubrimiento en película (RP) y se pulverizó sobre la capa anterior en un aparato de lecho fluido según los siguientes componentes:

15

Recubrimiento	Componente	mg por dosis de 20 mg
<b>Núcleo</b>	Perlas inertes	40,00
RP 1	Omeprazol	20,00
	Hipromelosa	15,28
	Fosfato de sodio dihidratado	5,00
	Talco	4,78
	Agua purificada	154,75
RP 2	Hipromelosa	8,85
	Talco	1,18
	Dióxido de titanio	1,18
	Agua purificada	58,99
RP 3	Surelease E-7-7050 (etil celulosa)	26,16
	Hipromelosa	5,35
	Agua purificada	93,32
Recubrimiento entérico	Eudragit L30D-55, contenido seco del 30 %	74,35
	Citrato de trietilo	3,35
	Talco	3,35
	Agua purificada	72,01
<b>Total</b>		<b>137,17</b>

**Ejemplo 4:**

5 Pellets de liberación retardada de omeprazol que contienen una capa entérica de un copolímero del ácido metacrílico, una capa intermedia y otro recubrimiento que contiene Surelease. Se preparó cada suspensión de recubrimiento en película (RP) y se pulverizó sobre la capa anterior en un aparato de lecho fluido según los siguientes componentes:

Recubrimiento	Componente	mg por dosis de 20 mg
<b>Núcleo</b>	Perlas inertes	40,00
<b>RP 1</b>	Omeprazol	20,00
	Hipromelosa	15,28
	Fosfato de disodio dihidratado	5,00
	Talco	4,78
	Agua purificada	154,75
<b>RP 2</b>	Hipromelosa	8,85
	Talco	1,18
	Dióxido de titanio	1,18
	Agua purificada	58,99
<b>RP 3</b>	Surelease E-7-7050 (etil celulosa)	41,80
	Hipromelosa	8,55
	Agua purificada	149,12
<b>Recubrimiento entérico</b>	Eudragit L30D-55, contenido seco del 30 %	128,19
	Citrato de trietilo	5,77
	Talco	5,77
	Agua purificada	124,16
<b>Total</b>		165,27

**Ejemplo 5:**

10 Pellets de liberación retardada de omeprazol que contienen una capa entérica de un copolímero del ácido metacrílico y una capa intermedia. Se preparó cada suspensión de recubrimiento en película (RP) y se pulverizó sobre la capa anterior en un aparato de lecho fluido según los siguientes componentes:

Recubrimiento	Componente	mg por dosis de 20 mg
<b>Núcleo</b>	Perlas inertes	47,00
<b>RP 1</b>	Omeprazol	20,00
	Hipromelosa	15,28
	Fosfato de disodio dihidratado	0,50
	Talco	4,78
	Agua purificada	154,75
<b>RP 2</b>	Hipromelosa	10,46
	Talco	1,39
	Dióxido de titanio	1,39
	Agua purificada	69,76
	Eudragit L30D-55, contenido seco del 30 %	29,97
<b>Recubrimiento entérico</b>	Citrato de trietilo	1,35
	Talco	1,35
	Agua purificada	28,89
<b>Total</b>		112,51

**Ejemplo 6:**

20 Pellets de liberación retardada de omeprazol que contienen una capa entérica de un copolímero del ácido metacrílico y una capa intermedia. Se preparó cada suspensión de recubrimiento en película (RP) y se pulverizó sobre la capa anterior en un aparato de lecho fluido según los siguientes componentes:

Recubrimiento	Componente	mg por dosis de 20 mg
<b>Núcleo</b>	Perlas inertes	47,00
<b>RP 1</b>	Omeprazol	20,00
	Hipromelosa	15,28
	Fosfato de disodio dihidratado	0,50
	Talco	4,78
	Agua purificada	154,75

Recubrimiento	Componente	mg por dosis de 20 mg
RP 2	Hipromelosa	10,46
	Talco	1,39
	Dióxido de titanio	1,39
	Agua purificada	69,76
Recubrimiento entérico	Eudragit L30D-55, contenido seco del 30 %	39,71
	Citrato de trietilo	1,79
	Talco	1,79
	Agua purificada	38,28
<b>Total</b>		<b>116,31</b>

**Ejemplo 7:**

- 5 Pellets de liberación retardada de omeprazol que contienen una capa entérica de un copolímero del ácido metacrílico y una capa intermedia. Se preparó cada suspensión de recubrimiento en película (RP) y se pulverizó sobre la capa anterior en un aparato de lecho fluido según los siguientes componentes:

Recubrimiento	Componente	mg por dosis de 20 mg
<b>Núcleo</b>	Perlas inertes	47,00
RP 1	Omeprazol	20,00
	Hipromelosa	15,28
	Fosfato de disodio dihidratado	0,50
	Talco	4,78
	Agua purificada	154,75
RP 2	Hipromelosa	10,46
	Talco	1,39
	Dióxido de titanio	1,39
	Agua purificada	69,76
Recubrimiento entérico	Eudragit L30D-55, contenido seco del 30 %	49,95
	Citrato de trietilo	2,26
	Talco	2,26
	Agua purificada	38,28
<b>Total</b>		<b>120,31</b>

**Ejemplo 8:**

- 10 Pellets de liberación retardada de omeprazol que contienen una capa entérica de un copolímero del ácido metacrílico y una capa intermedia. Se preparó cada suspensión de recubrimiento en película (RP) y se pulverizó sobre la capa anterior en un aparato de lecho fluido según los siguientes componentes:

Recubrimiento	Componente	mg por dosis de 20 mg
<b>Núcleo</b>	Perlas inertes	47,00
RP 1	Omeprazol	20,00
	Hipromelosa	15,28
	Fosfato de disodio dihidratado	0,50
	Talco	4,78
	Agua purificada	154,75
RP 2	Hipromelosa	19,73
	Talco	2,63
	Dióxido de titanio	2,63
	Agua purificada	131,63
Recubrimiento entérico	Eudragit L30D-55, contenido seco del 30 %	26,39
	Citrato de trietilo	1,19
	Talco	1,19
	Agua purificada	25,44
<b>Total</b>		<b>122,85</b>

**Ejemplo 9 – DATOS DE ESTABILIDAD DE LA FORMULACIÓN DEL EJEMPLO 1 Y 2**

15 El objetivo era medir la estabilidad de las composiciones farmacéuticas de la presente invención (obtenidas en los ejemplos 1 y 2) y compararla con la estabilidad de las composiciones farmacéuticas orales del documento EP 1 086 694 A2.

20

## ES 2 667 402 T3

El fin del estudio es realizar una prueba de estabilidad comparativa de:

- Composiciones farmacéuticas de omeprazol de 40 mg concentradas – ejemplo 1
- Composiciones farmacéuticas de omeprazol de 40 mg concentradas – ejemplo 2
- Cápsulas de liberación retardada de omeprazol de 40 mg (documento EP 1 086 694 A2)

Se envasaron muestras de todas las formulaciones en botellas de HDPE de 100 ml y se almacenaron durante tres meses a 40 °C/HR del 75 %. El número de cápsulas y la cantidad de gel de sílice en la tapa de la botella para cada formulación se describen en la tabla 2. Los parámetros de la prueba fueron el color de los pellets y las impurezas totales.

Condiciones cromatográficas: columna: Symmetry C8 15 x 0,46 cm de 5 µm; detección: UV a 280 nm; caudal: 1,5 ml/min; temperatura de la columna: 40 °C. Fase móvil: fase orgánica (A) 50 % de (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,05 M a un pH de 6,5), 50 % de ACN. Fase acuosa (B) 95 % de (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,05 M a un pH de 6,5), 5 % de ACN. Gradiente:

Tiempo	0	3	25	35	50	60	62	80
% de A	0	0	40	40	100	100	0	0
% de B	100	100	60	60	0	0	100	100

Disolvente (para muestras y patrón): preparar una solución 0,025 M de fosfato de sodio tribásico. Añadir 0,5 g de hidróxido de sodio por litro y agitar hasta disolver. Disolver 1 parte de acetonitrilo en 3 partes de tampón y mezclar.

Las impurezas individuales se calcularon como sigue:

$$\% \text{ de impureza individual} = \frac{\text{Impureza en el área} \cdot \text{Patrón de concentración} \cdot 100}{\text{Patrón de área} \cdot \text{Muestra de concentración}}$$

Impurezas totales =  $\Sigma$  % de impureza individual ( $\geq 0,05$  %)

### Resultados

Los resultados de la prueba en condiciones aceleradas se resumen en la siguiente tabla:

Producto farmacológico	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Cápsulas de liberación retardada de omeprazol de 40 mg (documento EP 1 086 694)
Gel de sílice en la tapa de la botella	4,2 g		
Número de cápsulas	100		28
g de sílice por cápsula	0,042		0,15
Aspecto de los pellets (inicial)	Ligeramente beis	Ligeramente beis	De blanco a ligeramente beis
Aspecto de los pellets (3 meses)	Ligeramente beis	Ligeramente beis	Ligeramente rosado
Impurezas totales (3 meses)	0,26	0,47	0,90

### Conclusiones

Las composiciones farmacéuticas de omeprazol obtenidas en los ejemplos 1 y 2 de la presente invención son más estables que la composición farmacéutica de las cápsulas de liberación retardada de omeprazol del documento EP 1 086 694 A2. Incluso con una cantidad menor de sílice por cápsula, las composiciones farmacéuticas de los ejemplos 1 y 2 tienen menos cantidad de número total de impurezas que la formulación de referencia. Además, el color de los pellets en las composiciones farmacéuticas de la presente invención no cambia, mientras que el color de las cápsulas de omeprazol de la técnica anterior se vuelve rosado como resultado de una degradación parcial del producto.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica sólida oral que comprende pellets que comprenden:

- 5 a) un núcleo que consiste en una perla inerte recubierta con una capa consistente en omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, hidroxipropilmetil celulosa, fosfato de disodio dihidratado y talco;
- b) al menos una capa intermedia; y
- 10 c) una capa de recubrimiento entérico que comprende un polímero entérico;

y caracterizada por que el porcentaje en peso de la capa de recubrimiento entérico es de entre el 20% (p/p) y el 40% (p/p) con respecto al peso total del pellet, y en la que la perla inerte tiene un tamaño medio de diámetro que se encuentra entre aproximadamente 0,5 mm y 0,9 mm.

15 2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la perla inerte tiene un tamaño medio de diámetro que se encuentra entre aproximadamente 0,7 mm y 0,9 mm, preferentemente de aproximadamente 0,8 mm.

20 3. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en la que la perla inerte está presente en una cantidad que se encuentra entre aproximadamente el 20 % y el 50 %, preferentemente entre aproximadamente el 20 % y el 35 % o entre aproximadamente el 35 % y el 45 %, más preferentemente de aproximadamente el 31 % o de aproximadamente el 40 %, en peso del pellet.

25 4. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en la que la perla inerte está presente en una cantidad que se encuentra entre el 20 % y el 45 % en peso del pellet.

30 5. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la cantidad de omeprazol o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo varía entre aproximadamente el 10 % y el 25 %, preferentemente entre aproximadamente el 12 % y el 17 % con respecto al peso del pellet.

6. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la al menos una capa intermedia (b) comprende una capa que comprende hidroxipropilmetil celulosa, talco y dióxido de titanio.

35 7. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la al menos una capa intermedia (b) comprende una capa que comprende un polímero no alcalino insoluble en agua y opcionalmente un polímero no alcalino soluble en agua.

40 8. La composición farmacéutica según la reivindicación 7, en la que la al menos una capa intermedia (b) comprende una capa que comprende etil celulosa e hidroxipropilmetil celulosa.

9. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que el recubrimiento entérico (c) comprende un copolímero de metacrilato, un plastificante y un agente antiadherente.

45 10. La composición farmacéutica según la reivindicación 9, en la que el recubrimiento entérico (c) comprende un copolímero del ácido metacrílico, citrato de trietilo y talco.

11. La composición farmacéutica según la reivindicación 1 en la que dichos pellets comprenden:

- 50 a) un núcleo que consiste en una perla inerte recubierta con una capa que comprende omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, hidroxipropilmetil celulosa, fosfato de disodio dihidratado y talco;
- b) una capa intermedia que comprende hidroxipropilmetil celulosa, talco y dióxido de titanio;
- 55 c) opcionalmente, otra capa intermedia que comprende etil celulosa e hipromelosa; y
- d) una capa de recubrimiento entérico que comprende un copolímero del ácido metacrílico, citrato de trietilo y talco.

60 12. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de úlceras del estómago y el duodeno, y de úlceras inducidas por AINE; de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE); de la esofagitis erosiva grave; de la ERGE sistemática con poca respuesta; de estados hipersecretorios patológicos tales como el síndrome de Zollinger-Ellison; y en el tratamiento complementario de una infección por *Helicobacter pylori*, junto con antibióticos; o combinaciones de cualquiera de los trastornos anteriores.